AUS DEM FRAUENSPITAL BASEL-STADT
DIREKTOR: PROF. DR. OTTO v. HERFF

JUL
23
20

KASUISTIK ZUR FRAGE DES MORBUS ADDISONII UND GRAVIDITÄT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

JOSEPH v. ROTEN

PRAKTISCHER ARZT AUS RARON

SARNEN
LOUIS EHRLI, BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI
1915

AUS DEM FRAUENSPITAL BASEL-STADT
DIREKTOR: PROF. DR. OTTO v. HERFF

KASUISTIK ZUR FRAGE DES MORBUS ADDISONII UND GRAVIDITÄT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

JOSEPH v. ROTEN
PRAKTISCHER ARZT AUS RARON

SARNEN
LOUIS EHRLI, BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI
1915

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von Prof. Dr. Otto v. Herff

Meiner Mutter in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Die Addison'sche Krankheit hat in den 60 Jahren seit ihrer Bekanntmachung durch den englischen Arzt Addison (Mai 1855) eine umfassende Literatur über ihre Kasuistik, Nosologie und Pathologie veranlasst. War's lange Zeit die innere Medizin allein, die sich mit derselben befasste, so wurden in neuerer Zeit auch von Seiten der Chirurgen und Gynäkologen Stimmen laut.

Die Chirurgie bewies durch die in letzten Jahren mit Erfolg operierten Fälle von Hadra, Jones und Helferich, dass auch hier unter besonders günstigen Verhältnissen ein chirurgischer Eingriff möglich und nützlich sein kann.

Nachdem bereits Harrinson 1861 in der pathologischen Gesellschaft zu London über einen Fall von Morbus Addisonii durch Schwangerschaft compliciert berichtet hat, haben in neuester Zeit Vogt und Pollak auf diese seltene Complication aufmerksam gemacht.

Die Beziehungen zwischen Nebennieren und Geschlechtsorganen sind zwar lange vor Addisons Monographie bekannt gewesen. Abgesehen von einigen fabelhaften Vorstellungen, wie Verdünnung der Samenflüssigkeit durch Nebennierensekret, hat schon vor 100 Jahren Meckel auf den Zusammenhang beider Organsysteme hingewiesen, indem er darauf durch den Mangel von Nebennieren und Genitale bei einem Akardiacus aufmerksam gemacht wurde.

Auch die Entwicklung der Systeme aus demselben Metamer lässt uns einen Connex vermuten. Klar demonstrieren das die nicht so seltenen gemeinsamen Missbildungen: Zander fand auf 56 Gehirnmissbildungen 23 Fälle. Auf Unterentwicklung der Nebennieren bei Individuen mit mangelhaft entwickeltem Genitale hat Wiesel hingewiesen.

Schenk hat bei kastrierten Kaninchen die Nebennierenrinde vergrössert gefunden, Theodosieff bei einer vor 10 Monaten kastrierten Hündin und Ciaccio beobachtete dasselbe bei Anuren. Die Rindenhypertrophie wäre als ein kompensatorischer Vorgang zu betrachten.

Dass auch pathologische Veränderungen an den Nebennieren einen Einfluss auf die Geschlechtsentwicklung ausüben, beweisen die von Sequeira und Bulloch zusammengestellten Fälle, wo bei Kindern mit Nebennierengeschwülsten bei vorzeitiger äusserer Geschlechtsbildung sich Mangel der Funktion einstellt.

Damit kommen wir auf die Beziehungen der Nebennieren zu den Geschlechtsfunktionen zu sprechen. Eine der bei kastrierten Tieren beobachteten kompensatorischen Nebennierenhypertrophie gleiche fanden Staerk und Haberer während der Menstruation und Gravidität. Wiesel und Neusser sprechen sogar von einer „Schwangerschaftsnebenniere".

Viel wichtiger sind die physiologischen und biologischen Tatsachen. Oliver und Schäfer machten den Anfang mit dem Nachweis der blutdrucksteigernden Wirkung des Nebennierenextraktes. Mit dem aus Nebennieren dargestellten Präparat Suprarenin hat Kehrer die uterine Wirkung erwiesen, wodurch der Anstoss zu weiteren experimentellen Forschungen, die wir später erwähnen werden, gegeben wurde.

Sind die Beziehungen der Nebennieren zum Genitale so enge, so müssen wir uns weiter fragen, ob die Erkrankung der Nebennieren, deren typische der Morbus Addisonii ist, irgend welchen Einfluss auf die weiblichen Geschlechtsfunktionen ausübt. In Wirklichkeit sind die funktionellen Störungen der Addison'schen Krankheit untergeordnet, d. h., sie sind als deren Krankheitssymptome anzusehen, so z. B. die Cessatio mensium. Meinhardt, Seymon-Taylor, Seux, Chatelain, Averbeck u. a. beobachteten Fälle, in denen bei Eintritt der Krankheit die Menses cessierten. Bei andern treten Perioden überhaupt nicht auf, wenn angeborene hypoplastische Zustände vorliegen; so erwähnt Brissaud einen Fall, bei welchem ein 46jähriges Mädchen nie menstruiert gewesen war, und bei der die Sektion Atrophie der Ovarien ergeben hat. Solche Hypoplasien der Geschlechtsorgane werden von Hedinger, v. Werdt, Wiesel u. a. als begünstigendes Moment für die Entstehung von Morbus Addisonii angesehen.

Von grösserer praktischer Wichtigkeit sind die Beziehungen von Morbus Addisonii zur Schwangerschaft. Ist schon die Disposition der Frauen zur Addison'schen Krankheit (nach Averbeck in der Zeit vom 10. bis 25. Jahre 4 mal geringer, nach Lewin 60 Prozent Männer gegenüber 40 Prozent Frauen) geringer als die der Männer, so findet man um so seltener eine Kombination von Morbus Addisonii mit Schwangerschaft.

Bittorf unterscheidet primären Morbus Addisonii mit einfacher oder entzündlicher Atrophie der Nebennieren und secundären mit Tuberculose, Lues und Tumoren. Beim ersteren kommt Schwangerschaft nicht vor, da stets Sterilität vorliegt wie im Falle Brissauds; beim secundären Morbus Addisonii konnten wir in der Literatur 7 Fälle von Complication mit Schwangerschaft ausfindig machen. Wir citieren sie in chronologischer Reihenfolge:

I. Fall, Harrinson, 1860, 6. Dez.

II. para von schwacher, zärtlicher Constitution. Erste Schwangerschaft endete mit Frühgeburt eines achtmonatlichen Kindes, das infolge Lebensschwäche starb. Das Leben der Mutter war während der 3 nächsten Tage in Todesgefahr infolge grosser Erschöpfung. Die seit drei Jahren gebräunte Haut wurde seit der Geburt noch bräuner. Jetzt ist sie im 6. Monat der zweiten Schwangerschaft, während welcher sie an Uebelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und allgemeiner Schwäche litt. Harrinson hielt diese Erscheinungen als Folgen der Schwangerschaft und die Hautverfärbung als Erscheinung von Seiten der Leber.

Zwei Wochen später war Patientin 2 Tage lang sprachlos, sie nahm an Schwäche zu, der Magen konnte ausser Eis und kalten Getränken nichts behalten, so dass künstliche Ernährung erforderlich wurde. Sie litt an häufigem Singultus und Schlaflosigkeit. Da Harrinson die Schwangerschaft als die Ursache dieser Erscheinungen ansah, hielt er die Unterbrechung der Schwangerschaft für indiziert.

Am 2. Januar 1861 führte Harrinson ohne Schwierigkeit den Blasenstich aus, das Fruchtwasser floss ab, und in 15 Stunden war die Geburt vollendet. Hierauf Verschlimmerung: Diarrhoen, Unruhe, Delirien, Erbrechen und Ohnmacht traten auf, die Kranke starb 27 Stunden nach der Entbindung. Bei dem Misserfolg der künstlichen Frühgeburt kam Harrinson zum Schlusse, dass es sich nur um die Addison'sche Krankheit handeln könne und, um klaren Aufschluss zu haben, nahm er die Leichenuntersuchung vor.

Sektionsbefund: Beide Nebennieren waren in einem stark vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung, wie es gewöhnlich bei Morbus Addisonii

beschrieben wird. Die Haut war über der ganzen Körperoberfläche gebräunt. Alle anderen abdominalen Organe waren gesund. Der übrige Körper wurde nicht untersucht.

II. Fall, Wyllie-Munro, 1878.

34jährige Frau consultierte mich im März 1877. Sie hatte eine Hautverfärbung, die nach Angabe der Angehörigen schon seit 14 Monaten bestand. Sie klagte über allgemeine Schwäche, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit des Magens und Erbrechen. Vor 6 Jahren hatte sie rheumatisches Fieber, war sonst immer gesund. Sie befand sich im 4. Monat schwanger. Einmal hatte sie während 6 Stunden Convulsionen mit Bewusstlosigkeit und Alterationen des Gehörs und Gesichts. Puls von 120 in der Minute. Dann trat wieder mässige Besserung ein.

16. Juli kam die Frau zur Entbindung, Wehen waren frequent, jedoch schwach; Kopf stand über dem Becken. Sie wurde ohnmächtig. Da ein weiterer Aufschub der Entbindung grosse Gefahr bringen konnte, wurde sie mit der Zange entbunden. Das Kind starb nach 20 Minuten. Patientin besserte sich anfänglich, Appetit kam und Haut schien bessere Farbe anzunehmen; so ging es bis zum 6. August, wo eine neue rheumatische Fieberattake einsetzte; Temperatur von 39,4 C., Puls 130. Die Frau war sehr geschwächt und hatte übermässige Schmerzen. Sie bekam rauchige Hautfarbe, die in der Regio pubica und den Areolen annähernd schwarz wurde. Stickhusten, Singultus und Erbrechen stellten sich ein. Dr. Munro wurde beigezogen, der Verdacht auf Morbus Addisonii hegte.

Am 25. August starb die Frau im Coma. Munro stellte die Untersuchung post mortem an: Hautverfärbung schien etwas blässer. Alle Organe waren gesund. Die linke Nebenniere war viel grösser als die rechte und enthielt eiterähnliche Flüssigkeit; in beiden Nebennieren fanden sich käsige Knoten, die unter dem Messer knirschten.

III. Fall, Barlow, 1885.

42jährige Frau. September 1882: Schwäche, braune Verfärbung. Im Oktober gravida.

Februar 1883 Aufnahme ins Hospital.

Status: Dunkle Hautfarbe, subnormale Temperatur, Schmerzen zwischen den Schultern, starke Prostation, Verstopfung.

Am 13. Juli wurde die Frau von einem toten Kinde entbunden. 22. Juli fühlte sich die Wöchnerin sehr schwach, Belag auf der Zunge, Atmung schwach, im Urin 1—4 p. Ct. Urea. Rote Blutkörperchen vermehrt, keine Geldrollenbildung, Ränder der Blutkörperchen zackig. Puls klein, Asthenie. Höchste Temperatur 39 ° C., niedrigste 37,5 ° C.

Sektionsbefund: Extreme Atrophie der Nebennieren. An der vorderen Fläche der linken Niere ein Gummiknoten; in einer kleinen Depression ein linsenförmiger Knoten, entweder tuberculöser Natur oder ein Infarkt. Sub-

stanz der Niere weich, mit Jod keine Färbung. Haut dunkel gesprenkelt, besonders am Hals, Axilla, Brustwarzen, Abdomen und Aussenseite der Schenkel. Von den Pubes führte zum Nabel ein dunkles Band, das sich bis zum Processus ensiformis erstreckte. Mundschleimhaut mit pigmentierten Flecken. Subcutanes Fett 3/4 Zoll dick. In der Lunge alte Adhaesionen, im Apex ein kalkiger Knoten, viel Pigment. Aortenklappen verdickt, Sehnen verfettet. Auf der Kapsel der Milz ein weisser Fleck.

IV. Fall, Rosenstein, 1886.

Eine Frau in den zwanziger Jahren. Früher stets gesund und von blühendem, kräftigem Aussehen. Im Jahre 1885 verheiratet, bekommt sie bald nach der Conception Erbrechen, das während der ganzen Schwangerschaft in heftigem Grade andauerte. Zugleich machte sich eine zunehmende Abmagerung und eine auffällige Farbenveränderung des früher rosig gefärbten Teints bemerkbar.

4 Wochen nach der übrigens regelmässigen Entbindung zeigte Patientin intensiv braungelbe Flecken auf den Wangen, am Nacken und an den Fussgelenken; dagegen schwärzliche, erbsengrosse Flecken auf der Schleimhaut der Lippen und Zunge. Die früher rosigen Areolen der Mamilla waren pechschwarz gefärbt; die Conjunctivae bulbi waren frei. Dabei bestand hochgradige Schwäche, das Gefühl stärkster Ermattung trotz reichlicher Nahrung. Der Puls klein, kaum fühlbar, sehr frequent; die Herztöne so schwach, dass sie nur mit Mühe gehört werden können, Herzvolumen nicht vergrössert; an Lungen und anderen Organen keine Veränderungen nachzuweisen.

Tod 6 Wochen nach der Entbindung. Keine Sektion.

V. Fall, Jacquet, 1897.

Typischer Morbus Addisonii. Auffallende Melanodermie. Normale Schwangerschaft und Geburt eines ausgetragenen Kindes.

Nach der Geburt merkliche Besserung aller Krankheitssymptome. Fall nur klinisch beobachtet, nicht abgelaufen.

VI. Fall, Pollak, 1910.

27 Jahre alte Frau. Dieselbe hat als Kind Masern durchgemacht, war sonst im Wesentlichen stets gesund. Die ersten Krankheitssymptome stellten sich vor zwei Jahren ein, indem plötzlich eine lähmungsartige Schwäche der Arme auftrat, so dass Patientin alles, was sie in die Hände nahm, fallen liess. Dazu kamen Schmerzen und Schwäche der untern Extremitäten, später Schmerzen im Abdomen, die vor Eintritt der Menses heftigen kolikartigen Charakter annahmen, zeitweise Erbrechen und Diarrhoeen, die wieder von Obstipation abgelöst wurden.

Gleichzeitig mit den ersten Symptomen bemerkte Patientin eine Verfärbung der Haut, anfangs im Gesichte, später am Rumpf und Extremitäten, die sie als Gelbsucht bezeichnete. Diese Verfärbung nahm allmählich einen dunkleren Ton an, bis sie den gegenwärtigen Stand erreichte. Die anfängliche Adynamie besserte sich wieder, so dass Patientin leichter Arbeit als Bedienerin nachgehen konnte, wurde aber in letzter Zeit neuerdings so hochgradig, dass die Patientin deswegen und wegen der erwähnten Schmerzen das Spital aufsuchte. In der Familienanamnese keine Tuberculose, für Lues keine Anhaltspunkte. Menses stets unregelmässig, kein Partus oder Abortus.

Aufnahmestatus: Diffuse schokoladebraune Verfärbung der Haut, am stärksten ausgeprägt im Gesichte, an der Dorsalfläche der distalen Extremitätenenden und in der Linea alba, an den Areolae und in der Regio pubica. Ausserdem spärliche punktförmige bis linsenquerschnittgrosse, tiefschwarze Pigmentklexe an der Wangenschleimhaut und der Zungenspitze, mehr diffuse, rauchgraue Verfärbung der Schleimhaut der Labien. Die Musculatur überaus schlaff, schlecht entwickelt, die motorische Kraft gering. Blutdruck 85 mm Hg. n. R. R. Ueber der rechten Lungenspitze verkürzter Perkussionsschall, vereinzeltes Knacken, Ophtalmoreaction zweimal negativ.

Die Patientin lag damals zirka 2 Monate auf der Abteilung; während dieser Zeit nahm sie an Gewicht zu und erholte sich soweit, dass sie bis Januar 1909 als Zeitungsträgerin beschäftigt werden konnte. Dann machte sich neuerdings grosse Muskelschwäche geltend, es kam wieder zum Erbrechen, weshalb die Kranke am 23. Februar zum 2. Male aufgenommen wurde. Zu dieser Zeit stand sie im 2. Monat der Gravidität.

Patientin gebar am 23. September 1909 auf der gynäkologischen Abteilung des Spitals ein voll ausgetragenes, gesundes Kind. Normaler Verlauf von Geburt und Nachgeburt bei kräftiger Wehentätigkeit.

Bei der am 19. I. 1910 vorgenommenen Obduktion fand sich tuberculöse Vereiterung beider Nebennieren, schwielige Induration beider Lungenspitzen und Persistenz eines Thymusrestes.

VII. Fall, Vogt, 1913.

A. P., 21jährige I.-para. Eltern leben und sind gesund. Erste Periode mit 15 Jahren, 4wöchentlich, 3—4 Tage anhaltend, schwach. Starke Bronzeverfärbung der Haut am ganzen Körper, besonders am Gesicht, an der Brust- und Bauchhaut. Warzenhof auffallend pigmentiert. Linea fusca sehr breit. Musculatur dürftig, Knochenbau grazil, keine Oedeme. Keine Zeichen von Lues. Herztöne rein, Spitzenstoss schwach. Im Urin chemisch und mikroskopisch nichts Abnormes nachweisbar. Schwangerschaft verlief ungestört. Leibumfang 83. Bauchdecken straff. I. Schädellage. Ganze Geburtsdauer 21 Stunden. Die Geburt verlief ohne Störung. Der Uterus contrahierte sich gut post partum. Am 3. Tage p. p. Temperatursteigerung bis zu 38,6°. In Urethra und Vagina werden Gonokoccen gefunden. Die Lochien sind foetide und reichlich. Temperatursteigerung in den nächsten Tagen auf 39°, Puls 90, regulär, gut gespannt.

Am 11. Wochenbettstag nachmittags 4 Uhr plötzlich viermaliges Erbrechen; abends 9 Uhr Collaps, von dem sich Patientin trotz stündlichen Kamphergaben nicht mehr erholt. Exitus 2 Uhr 45 Min. am nächsten Tage.

Das weibliche, wohlgebildete Kind war 47 cm lang, 2250 g schwer; es lebt heute noch, nach 14 Jahren, und hat sich bis jetzt normal entwickelt.

Sektionsbefund: Blaugraue Hautfarbe; besonders am Rumpf und an den Gliedmassen diffuse braune Flecken. Linea alba schwarzbraun pigmentiert. An der Schleimhaut der Wangen mehrere braune, scharf umschriebene, etwa haselnussgrosse Flecken.

Linke Lunge an der Spitze verwachsen: im obern Lappen ein scharf abgekapselter, käsiger Herd.

Linke Nebenniere von fester Konsistenz. Oberfläche höckerig, auf der Schnittfläche ist das Gewebe total in eine gelbweisse Masse verwandelt. Reste von Nebennierengewebe überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Rechte Nebenniere ist mit Zwerchfell und Plexus solaris verwachsen, sonst zeigt sie genau dasselbe Verhalten wie die linke, nur sind hier die käsigen Massen teilweise in Erweichung begriffen. Nervus splanchnicus und Plexus solaris makroskopisch ohne Veränderungen. Akzessorische, erbsengrosse Nebennieren sind sämtlich in toto verkäst.

Sektionsdiagnose: Morbus Addisonii, Verkäsung beider Nebennieren, allgemeine Anämie, hochgradige Atrophie des Herzens, Hypoplasie der Aorta, Status puerperalis.

Diesen 7 Fällen aus der Literatur können wir eine eigene Beobachtung aus dem Frauenspital in Basel beifügen: *)

VIII. Fall.

D. E. 34. Jahre. V. - para. Eintritt: 18. Juli 1913.

Anamnese: Eltern, 3 Geschwister und 3 Kinder leben und sind gesund. Seit 3 Jahren, nach der vorletzten Geburt, ist sie bleichsüchtig, fühlt sich müde, hat viel Kopfschmerzen, Herzklopfen, krampfhafte Schmerzen in der Herzgegend, Appetit mässig, Stuhlgang alle zwei Tage. Seit vier Wochen hat sie geschwollene Beine, zeitweise Schwindelanfälle mit Bewusstlosigkeit von 2—5 Minuten Dauer.

Patientin ist früher nie ernstlich krank gewesen, mit 24 Jahren litt sie an Gesichtsrose. Erste Regel trat mit 13 Jahren auf, erstes Jahr unregelmässig, seither regelmässig, alle 4 Wochen, 7 Tage lang und stark. Sie hat 4 mal spontan geboren, bei der vorletzten Geburt starker Blutverlust, seither bleichsüchtig und kränk-

*) Es muss bemerkt werden, dass die Diagnose: Addison'sche Krankheit nicht ausser Zweifel steht, zumal der spätere Verlauf auffallend günstig ist. Gedacht könnte werden an eine schwere Anämieform, welcher Diagnose sich die medizinische Klinik anschliesst.

lich; seit dieser Zeit soll auch die Haut des ganzen Körpers immer brauner geworden sein. Verlauf der jetzigen Schwangerschaft unter Einfluss der obigen Erscheinungen gestört, seit 14 Tagen keine Kindsbewegungen mehr, Kreuzschmerzen.

Aufnahmebefund: Frau von 151 cm Grösse, mittelkräftigem Körperbau, Haut bräunlich, besonders an Gesicht und Vorderarmen, Areolen stark pigmentiert, Bauchdecken schlaff, Nabel wenig verstrichen, keine Kindsbewegungen noch Herztöne wahrnehmbar.

Innerer Befund: äusserer Muttermund handtellergross, Cervix entfaltet, Kopf liegt vor: I. Hinterhauptlage, Blase steht noch.

Geburtsverlauf: Wehenanfang 11.30 a. m. schwache Wehen, alle 7—10 Minuten. Blasensprung 5.45 p. m. foetid riechendes Fruchtwasser, Wehen sistieren; 6.00 p. m. ¼ cm Secacornin ohne Wirkung. Nach Gabe von 1,0 Pituglandol und 1,0 Secacornin setzen Wehen ein und Kopf geht durch, Rumpf erst auf Zug an Nacken und Schulter; Nabelschnur um den Hals geschlungen. Nachgeburt um 7.15 p. m. auf leichten Druck. Dauer der Geburt 8 Stunden. Blutverlust gering, Placenta vollständig, anämisch und weich.

Kind ist tot, reif und wiegt 3000 gr. Keine Sektion. Wochenbettverlauf: 5 Tage nach Geburt Thrombophlebitis; abends Collaps: Puls sehr unregelmässig, filiform; nach Digalen intravenös und Campher subcutan trat Erholung ein; Patientin schläft während der Nacht.

Am 6. Tag nach der Geburt trat wieder ein Ohnmachtsanfall auf. 24. Juli 1913 Transport auf die medizinische Abteilung des Bürgerspitals.

Herr Professor Dr. Stähelin war so gütig, mir die dortige Krankengeschichte zur weitern Verwertung zu überlassen, wofür ich ihm hier meinen besten Dank ausspreche.

Status: Patientin ist ziemlich kräftig gebaut; Ernährungszustand stark herabgesetzt, Musculatur schwach entwickelt. Haut von blasser Farbe, mit einem Stich ins Bräunliche am ganzen Körper, besonders an Gesicht und Armen. Ober- und Unterlider sind dunkelbraun, Areolen und Nabel stark pigmentiert, leichter die Linea alba. Die Furchen der Hohlhand, die Interdigitalfalten, das Endglied der Zehen auf der Rückenseite sind stark pigmentiert; an beiden Unterschenkeln einzelne braune Flecken. Mundschleimhaut ist blass, an Wangen feine deutliche pigmentierte Partien,

am weichen Gaumen beidseits circumscripte gelbbräunliche Verfärbungen.

Puls etwas frequent, regelmässig, mässig gespannt; Blutdruck schwankt von 110 bis 120 mm Hg. nach Riva-Rocci, auf Injection von 1 mg Adrenalin steigt er auf 192 mm Hg. mit Störungen des Allgemeinbefindens. Trotz gleichzeitiger Verabreichung von 400 gr. Traubenzucker trat kein Zucker im Urin auf.

Blut: Haemoglobin 36 Prozent nach Sahli, 3 588 000 Erythrocyten, 9200 Lenkocyten. Wassermann negativ.

Extremitäten: Thrombophlebitis Vv. sural. et popl. Uebrige Organe ohne namhaften Befund.

Krankheitsverlauf: anfangs leicht febril, Pulsfrequenz mit grossen Schwankungen; zeitweise noch leichte Ohnmachtsanfälle mit unregelmässigem Puls und heftigen Kopfschmerzen.

Medicamentös: Digitalis, Eisen-Arsenkur.

Austrittsstatus: Thrombophlebitis geheilt. Patientin fühlt sich wohl und kräftiger, Adynamie verschwunden. Hautpigmentation unverändert.

Blut: Haemoglobin 65 Proz. nach Sahli. 5 200 000 Erythrocyten. Patientin geht nach Hause.

Nachtrag: Persönliche Nachforschungen bei der Patientin am 23. Oktober 1914 ergaben folgenden Befund: Sie ist gegenwärtig am Ende der 6. Schwangerschaft, die mit Ausnahme von leichter Ermüdbarkeit, Herzklopfen und Brustengigkeit bei Anstrengungen gut verlief. Appetit und Stuhlgang normal. Puls ist klein, frequent und mässig gespannt. Hautverfärbung ist nicht sehr auffallend, und nach Angabe der Patientin hat sie abgenommen. Blasse Schleimhäute sprechen für noch bestehende Anämie. Am weichen Gaumen bestehen die gelbbräunlichen Flecken noch. Patientin ist mit dem Befinden „leidlich“ zufrieden und wünscht nur noch künstliche Verhinderung der Conception.

Von den 8 Fällen sind 5 pathologisch-anatomisch erwiesen, während jene, die von Rosenstein, Jacquet erwähnt werden, und der unsrige nur klinisch beobachtet worden sind.

Aetiologisch handelt es sich bei den 5, durch Sektion kontrollierten Fällen um Tuberculose der Nebennieren mit Ausnahme Barlows Fall, wo Lues vermutet wurde. Tuberculose ist die weitaus häufigste Ursache der Addison'schen Krankheit mit oder ohne Lungentuberculose. Nach Averbeck kommen auf 126

Fälle 55 Lungentuberculosen und in etwa einem Viertel dieser Fälle konnte man den tötlichen Ausgang auf diese Complication zurückführen.

Die Pigmentation ist meistens wie für Morbus Addisonii charakteristisch und die Verfärbung variert vom Gelbgrau bis Braun zum Dunklen. Bemerkenswert ist die starke Zunahme während der Schwangerschaft z. B. in den Fällen Wyllies, Rosensteins und Pollaks an den schon für gewöhnlich bevorzugten Partien: Areolae, Linea alba und Regio pubica.

Die übrigen Symptome des Morbus Addisonii sind, wenn auch in den einzelnen Fällen etwas verschieden, so doch im ganzen und grossen ziemlich die gleichen. So überwiegen eine ausgesprochene Adynamie, eine zunehmende Schwäche, dann gastrische Störungen: Appetitlosigkeit, Erbrechen und Uebelkeiten. Vereinzelt sind erwähnt: Ohnmachten und Convulsionen, wie Wyllie es beobachtete. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Unterscheidung des Erbrechens bei Morbus Addisonii vom Vomitus gravidarum; Harrinson hat sich durch Annahme des letzteren zur Unterbrechung der Schwangerschaft verleiten lassen, aber ohne Erfolg. Eine solche Verwechslung ist begreiflich, wenn nicht eine ausgesprochene Broncefärbung der Haut einen Morbus Addisonii vermuten lässt.

Spezieller interessiert uns der Einfluss der Addison'schen Krankheit auf den Verlauf der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes, sowie der schliessliche Ausgang.

In 5 Fällen trat die Schwangerschaft während des Bestehens des Morbus Addisonii ein, im Falle Rosensteins begann die Erkrankung mit dem Eintreten der Schwangerschaft, bei Jacquet und Vogt finden sich hierüber keine näheren Angaben vor. Der Verlauf der Schwangerschaft stand unter dem Einfluss der Krankheit. Die Erscheinungen des Morbus Addisonii sind ausgeprägt, jedoch ohne nachteilige Störung auf die Gravidität; nur im Falle Wyllies traten Convulsionen mit Bewusstlosigkeit auf, bei denen Rosensteins und Harrinsons „unstillbares" Erbrechen.

Die Geburt verlief in 5 Fällen normal. Bei Wyllie gab es eine Zangengeburt, bei unserer Beobachtung bestand primäre Wehenschwäche, die durch Anwendung wehenerregender Medicamente gehoben werden konnte. Auch musste infolge mangelnder Presswehen die Extraktion des Rumpfes angeschlossen werden.

Verhängnisvoller für die Addisonkranken war jeweils das Wochenbett, in dem Verschlimmerungen eintraten. Jacquet, Pollak und Wyllie melden normales Wochenbett. Verschlimmerung mit letalem Ausgang erfuhren Harrinson, Barlow und Vogt. In unserem Falle gab es im 5. Wochenbettstage einen Collaps, der durch Anwendung von Herzstimulantien gehoben werden konnte.

Der Ausgang im Falle Jacquets und in unserm war eine merkliche Besserung des Allgemeinbefindens. Drei Patienten erlagen nachträglich den Folgen des Morbus Addisonii: bei Rosenstein nach 6 Wochen, bei Wyllie nach 8 Wochen und bei Pollak nach 4 Monaten post partum.

Besser sind die Aussichten für die Kinder, indem von 8 Geburten 5 lebende Kinder resultieren, eines starb 20 Minuten post partum (Wyllie). In den Fällen Harrinsons, Barlows und dem unseren handelt es sich um Totgeburten; beim ersteren erfolgte der Tod intra partum infolge künstlicher Frühgeburt, bei Barlow konnte es sich um Lues congenita handeln, bei unserem war das Kind bereits 14 Tage vor der Geburt abgestorben. Die Wassermann'sche Reaktion war bei dieser Mutter negativ.

Aus dieser klinischen Beobachtungsreihe lassen sich bezüglich des Verhaltens bei Morbus Addisonii in der Schwangerschaft folgende praktische Schlussfolgerungen ziehen:

I. Wird Morbus Addisonii durch Schwangerschaft kompliziert, was verhältnismässig selten vorkommt, so ist das in der Regel verhängnisvoll für die Mutter, indem Geburt oder Wochenbett den letalen Ausgang beschleunigen. Im Interesse der Mutter liegt es daher, bei erkannter Addison'scher Krankheit die Conception zu verhindern.

Nach unserer Statistik starben 6 von 8 Fällen. Die Prognose des Morbus Addisonii ist, mit wenigen Ausnahmen, letal, jedoch kann die Dauer der Erkrankung durch eine Geburt verkürzt werden. Vorübergehende Besserungen kommen freilich vor. Nach Lewins Zusammenstellung ergeben sich 70,5 Prozent Tote, 8,5 Proz. Gebesserte, 3,5 Proz. Geheilte und 17,5 Prozent nicht Abgelaufene.

II. Die Schwangerschaft kann ungestört verlaufen. Es liegt im Interesse des Kindes, dieselbe nicht künstlich zu unterbrechen.

6 von 8 Schwangerschaften verliefen bis auf die Krankheitssymptome ohne besondere Störungen. Wie wenig eine vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft nützt, illustriert der Fall Harrinson's: Mutter und Kind büssten das Leben ein.

III. Die Aussichten für die Kinder sind gut. Die Addison'sche Krankheit scheint keinen nachteiligen Einfluss auf ihre Entwicklung auszuüben.

Von den 8 Geburten resultierten 5 lebende Kinder und 3 tote; von letzteren sind 2 Totgeburten infolge anderweitiger Gründe.

Novaks Behauptung, dass Schwangerschaften bei Morbus Addisonii meist mit einem Abortus oder einer Frühgeburt enden, entspricht mit den aus unserer Kasuistik gewonnenen Beobachtungen; denn Aborte kamen in den 8 Fällen nicht vor und nur zwei Frühgeburten (Wyllie und Vogt), wenn wir von der künstlichen Harrinsons absehen.

Anschliessend noch einige theoretische Erwägungen. Auffallend ist in unserer Statistik, dass bei 6 von 8 Beobachtungen im Wochenbett oder kurze Zeit darauf Verschlimmerung der Addison'schen Krankheit mit raschem letalen Ausgang eintrat.

Novak führt diesen ungünstigen Ausgang auf die bei Morbus Addisonii meist vorhandenen tuberculösen Processe zurück, die bekanntlich durch die Schwangerschaft recht oft ungünstig beeinflusst werden. Auch das seltene Vorkommnis, dass Morbus Addisonii im Anschluss an eine Geburt auftritt, wie es Seitz, Wilkin und Tschirkoff berichten, liesse sich auf denselben Umstand zurückführen.

Erwähnenswert ist ferner die Beziehung der Geburt Addisonkranker zu der nie fehlenden Adynamie. Bei Morbus Addisonii ist plötzlicher Tod nach Ueberanstrengung beobachtet worden; daher ist es um so auffallender, dass die Geburt bei den meisten Fällen gut verlief, da sie doch stets eine grosse Anforderung an die Kräfte der Frau stellt. Einzig im Falle Harrinsons, wo der Tod 27 Stunden nach der Entbindung erfolgte, könnte dieser rasche Ausgang auf eine Ueberanstrengung zurückgeführt werden.

Bei den anderen 5 Fällen kann möglicherweise ein durch die Geburt hervorgerufener Erschöpfungszustand den in mehr oder weniger kurzen Zeit erfolgten letalen Ausgang mitverschuldet haben. Vogt bringt eine solche nach Ueberanstrengung eintretende, zu Tode führende Erschöpfung zur Insuffizienz des chromaffinen Systems in Beziehung und erwähnt Beobachtungen, in denen eine ausgesprochene Abnahme der chromaffinen Nebennierensubstanz vorgefunden wurde, so in Fällen von Comenati und Karl.

Mosse nimmt bei Morbus Addisonii eine Autointoxication an und stützt seine Beobachtungen auf Tierexperimente, indem die Injection von Organextrakten an Morbus Addisonii Verstorbener für Mäuse tötlich wirkte, und auch das Blut nebennierenloser Tiere in hohem Grade giftig sein soll. Er vermutet, dass es wahrscheinlich das Blut ist, in dem toxische Substanzen nach Ausfall der Nebennierenfunktion sich anhäufen. Wenn diese Hypothese zu Recht besteht, wie erklären wir uns die Tatsache, dass das Blut der schwangeren Addisonkranken auf den Foetus keine toxische Wirkung ausübt? Dass dies nicht der Fall ist, beweisen die 6 Beobachtungen unserer Statistik, in denen die Schwangerschaft für das Kind ohne irgendwelche Störung verlief. Wollen wir Mosses Hypothese der Autointoxikation bei Morbus Addisonii nicht ganz verwerfen, so könnten wir an eine entgiftende Wechselwirkung während der Schwangerschaft von Seiten anderer Drüsen mit innerer Sekretion denken, z. B. der Keimdrüsen selbst oder der Thyreoidea.

Das führt uns weiter zur Frage, wie es sich mit dem Adrenalingehalt des Blutes während der Schwangerschaft verhält. Durch Versuche am Kaninchenuterus wollte Neu eine 11- bis 12-fache Vermehrung des Adrenalins im Blute schwangerer Tiere erwiesen haben und sprach von einer Adrenalinämie der Schwangern, womit er den Geburtseintritt in Beziehung bringt. Nach ihm würde also die Geburt schwangerer Addisonkranken, bei welchen ein Ausfall der Nebennierenfunktion vorliegt, nicht regelrecht verlaufen, was unseren Beobachtungen nicht entspricht; denn in fünf Fällen verlief die Geburt normal. Uebrigens wurde Neus Adrenalinämie von anderer Seite in Frage gestellt. So nimmt Van den Velden eher eine Verminderung des Adrenalingehaltes an, und Novak und Neubauer fanden nach einer Reihe von Untersuchungen an Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen keinen Anhaltspunkt für die Annahme eines die Norm übersteigen-

den Gehaltes des Adrenalins im Blute. Ein endgültiges Resultat der biologischen Versuche liegt aber nicht vor.

Von Bedeutung für die pathologische Physiologie der Nebennieren sind die Beobachtungen Pollaks, der bei seinem Falle von Morbus Addisonii in der Gravidität als der erste biologische Untersuchungen angestellt hat. Vorausgeschickt seien zum besseren Verständnis einige Tatsachen.

Kehrer und gleichzeitig und unabhängig von diesem Dale haben durch Tierexperimente die uterine Wirkung des Nebennierenextraktes erwiesen. Blum beobachtete, dass Nebennierensaft, in grösseren Mengen in den Körper eingebracht, Glykosurie erzeugt. Eppinger, Falta und Rüdinger zeigten dann, dass die Glykosurie ausbleibt, wenn man den Tieren die Thyreoidea vorher exstirpiert und führten dies auf Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion zurück. Die nämlichen Autoren experimentierten auch mit Addisonkranken, indem sie denselben Adrenalin injicierten und zugleich viel Traubenzucker zuführten, wobei keine Glykosurie eintrat. Porges fand bei Morbus Addisonii den Blutzuckergehalt deutlich erniedrigt. Auch bei entnebennierten Hunden fanden Bierry und Malloizel nur Spuren von Zucker.

Nachdem Pollak das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie bei 3 Addisonkranken und das Wiederauftreten bei künstlichem Hyperthryreoidismus erwiesen hatte, stellte er Versuche bei einer schwangeren Addisonkranken an.

Nach Injection von 1,5—2 mg. Adrenalin traten nur Spuren von Zucker auf, erst bei Zufuhr von 100 g Glukose und gleichzeitiger Adrenalininjection kam es zur Glykosurie. Vier Tage vor dem Partus schied Patientin bereits auf subcutane Injection von 1 mg. Adrenalin 0,6 p. Ct. Zucker aus. Diese Herabsetzung der Reizschwelle für Adrenalin hielt auch noch einige Zeit nach der Geburt an; denn 4 Wochen post partum zeigte Patientin auf 1,5 mg. noch Spuren, auf 2 mg. noch deutliche Glykosurie. Erst in den folgenden Wochen verlor sich diese erhöhte Empfindlichkeit und Patientin schied auch auf 2 mg. Adrenalin keinen Zucker mehr aus.

Mit diesem Resultat stimmt auch die Beobachtung, die bei unserer Patientin 5 Wochen post partum auf der medizinischen Abteilung gemacht wurde, überein. Nachdem man ihr 1 mg.

Adrenalin injiciert und zugleich 400 g Traubenzucker zugeführt hatte, trat ebenfalls kein Zucker im Urin auf.

Pollak verweist hiebei auf den Parallelismus, der besteht zwischen dem, durch Schwangerschaft und Geburt geänderten Zustand der Keimdrüsen und der bei künstlichem Hyperthyreoidismus bestehenden erhöhten Empfindlichkeit gegen Adrenalin. Er führt diese Erscheinungen auf die bekannten Wechselwirkungen zwischen den Keimdrüsen und anderen Drüsen mit innerer Sekretion zurück.

Wie aus der Reihe von biologisch-pathologischen Versuchen zu ersehen, ist bereits ein guter Anfang im Zuge zur Erforschung der Beziehungen der Nebennieren zur normalen Schwangerschaft einerseits und der Gravidität bei Morbus Addisonii anderseits.

Die experimentelle Physiologie und Pathologie der Nebennieren haben die Rätsel der Pathogenese von Morbus Addisonii noch nicht vollständig gelöst, um so schwieriger ist es, die Beziehungen von Addison'scher Krankheit zur Schwangerschaft zu ergründen. Ein Beitrag zu diesem Zwecke möge auch unsere Abhandlung bieten.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir noch vergönnt, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Otto von Herff, für die gütige Zuweisung des Themas und die liebenswürdige Durchsicht der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Benutzte Literatur.

De Quervain, „Nebennierentuberculose“ in Encyklopädie der gesamten Chirurgie v. Kocher-de Quervain, Bd. II.

Harrinson, Brit. med. Journal 1861.

Vogt, „Morbus Addisonii und Schwangerschaft“, Münchener medizinische Wochenschrift 1913, Nr. 33.

Pollak, Wiener medizinische Wochenschrift 1910, Nr. 15.

Lewin, „Ueber Morbus Addisonii“, Charité-Annalen, Jahrg. X. und XVII.

Barlow, Lancet 1885.

Wyllie-Munro, Lancet 1878.

Novak, Die Beziehungen des weiblichen Genitales in Beziehung zur inneren Medizin, 1912, Bd. I.

Kehrer, Archiv für Gynäkologie, 1907, Bd. 81.

Averbeck, „Die Addison'sche Krankheit“, 1869.

Neusser u. Wiesel, Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. XVII.

Neubauer u. Novak, Deutsche med. Wochenschrift 1911, Nr. 49.

Neu, Gynäkologische Rundschau 1910, Heft 20.

Mosse, „Autointoxikation bei Morbus Addisonii“, Fortschritte der Medizin 1897, Nr. 21.

Szymanoviez, „Die Funktion der Nebennieren“, Pflügers Archiv 1896, Bd. 64.

Fleiner, „Ueber den heutigen Stand der Lehre von Morbus Addisonii“, Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, Neue Folge, Nr. 38.